

## Original

### DIFERENCIACIÓN CLÍNICA, PATOLÓGICA Y GENÉTICA ENTRE DEMENCIA FRONTO TEMPORAL (DFT) Y ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Clinical, pathological and genetic differentiation between temporary frontium dementia (dft) and amiotrophic lateral sclerosis (ela)

Lic. Yordán Cañadilla Barrios, Profesor Instructor, Cuba, [yordan.canadilla@inn.sld.cu](mailto:yordan.canadilla@inn.sld.cu)

Dr. Obdulio González Hernández, Médico Especialista en Terapia Intensiva, Cuba,  
[yordan.canadilla@inn.sld.cu](mailto:yordan.canadilla@inn.sld.cu)

M.Sc. Annia C. Cañete Rojas, Licenciada en Enfermería, Cuba,  
[yordan.canadilla@inn.sld.cu](mailto:yordan.canadilla@inn.sld.cu)

Dr.C. José Francisco Monteagudo Soler, Profesor Titular y Consultante, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Cuba, [yordan.canadilla@inn.sld.cu](mailto:yordan.canadilla@inn.sld.cu)

Recibido: / Aceptado:

## RESUMEN

La demencia frontotemporal (DFT) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) han sido clásicamente consideradas enfermedades neurodegenerativas que afectan exclusivamente áreas frontotemporales y motoras respectivamente. Sin embargo, se ha demostrado que son entidades multisistémicas<sup>1</sup> que se sobreponen clínica y patológicamente<sup>2</sup> en 10 a 15% de los casos<sup>3</sup>. Este continuo clínico se ve reforzado a dos niveles: patológico, por la identificación de la proteína TDP43 (TAR DNA bindingprotein 43 kD) como el principal componente de las inclusiones ubiquitina positiva en ELA y en 50% de los casos con DFT<sup>4,5</sup>; y a nivel genético por la identificación de la expansión de un hexanucleótido repetido en un intrón del gen C9ORF72 (cromosoma 9p21) en 25% de los casos con ELA familiar y 12% con DFT familiar<sup>6,7</sup>. Los pacientes con DFT que desarrollan ELA tienen una evolución más rápida y peor pronóstico, pero no existen marcadores que permitan la realización de un diagnóstico precoz de DFT-ELA<sup>8</sup>. En este artículo revisamos la evidencia de la

sobreposición entre DFT y ELA en cuanto al cuadro clínico y su relación con nuevos hallazgos genéticos y patológicos.

**Palabras clave:** esclerosis lateral amiotrófica; demencia frontotemporal; enfermedad de la neurona motora

## **ABSTRACT**

Frontotemporal dementia (DFT) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have been classically considered neurodegenerative diseases that exclusively affect frontotemporal and motor areas, respectively. However, they have been shown to be multisystemic entities<sup>1</sup> that overlap clinically and pathologically<sup>2</sup> in 10 to 15% of cases<sup>3</sup>. This clinical continuum is reinforced at two levels: pathological, by the identification of the TDP43 protein (TAR DNA binding protein 43 kD) as the main component of ubiquitin-positive inclusions in ALS and in 50% of cases with FTD<sup>4,5</sup>; and at the genetic level by the identification of the expansion of a repeated hexanucleotide in an intron of the gene C9ORF72 (chromosome 9p21) in 25% of the cases with familial ALS and 12% with familial DFT<sup>6,7</sup>. Patients with FTD who develop ALS have a more rapid evolution and worse prognosis, but there are no markers that allow the realization of an early diagnosis of DFT-ELA<sup>8</sup>. In this article we review the evidence of the overlap between DFT and ALS in terms of the clinical picture and its relationship with new genetic and pathological findings.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis; frontotemporal dementia; motor neuron disease

## **INTRODUCCIÓN**

### **Demencia frontotemporal**

La demencia frontotemporal (DFT) es la segunda causa más común de demencia en menores de 65 años. La prevalencia en el Reino Unido alcanza 15 casos por 100.000 habitantes de 45-64 años<sup>9</sup>. Produce atrofia focal de lóbulos frontales y temporales y se manifiesta por dos formas de presentación: una variante conductual (DFTvc) y una

variante con compromiso del lenguaje que a su vez se subdivide en 2 subtipos: demencia semántica (DS) y afasia progresiva no fluente (APNF).

La demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) se caracteriza por cambios prominentes de personalidad y conducta social que reflejan el compromiso de las áreas orbitales y mesiales de los lóbulos frontales<sup>10</sup>.

El inicio suele ser insidioso y el paciente presenta escasa conciencia de enfermedad. La apatía es predominante, manifestada por inercia y falta de motivación. Los pacientes pierden interés en cosas que habitualmente solían hacer (pasatiempos, trabajo) y se vuelven socialmente retraídos<sup>10</sup>.

La desinhibición es otro síntoma prominente y puede coexistir con la apatía. Se caracteriza por comentarios indecorosos, conducta embarazosa, gastos extras de dinero o ludopatía. Otras alteraciones frecuentes son:

- Rigidez mental, conductas estereotipadas o rituales, perseveraciones y tendencia a acumular cosas
- Aplanamiento afectivo y pérdida de empatía, que impactan significativamente las relaciones interpersonales
- Alteraciones en los hábitos alimentarios con una preferencia muy marcada por carbohidratos<sup>11-14</sup>. Al contrario, síntomas psicóticos se han reportado en sólo 14% de pacientes con DFT<sup>15,17</sup> y parecen ser un marcador más específico de DFT asociada a ELA.

Existe un subgrupo de pacientes con cambios de personalidad y comportamiento social suficientes para sospechar un diagnóstico de DFTvc pero que muestran una lenta o ninguna progresión a través de los años<sup>18,19</sup>. Este perfil no progresor/ fenocopia, se caracteriza por ausencia de atrofia cerebral en RM cerebral y ausencia de hipometabolismo en tomografía por emisión de positrones con flourodeoxiglucosa (FDG-PET)<sup>20</sup>. Su etiología se desconoce.

Desde el punto de vista cognitivo, inicialmente los pacientes con DFTvc pueden tener rendimiento normal en pruebas neuropsicológicas clásicas, pese a presentar cambios conductuales significativos<sup>21</sup>. No obstante, en más de 90% de casos con DFTvc se encuentra una alteración dis ejecutiva con tests de tamizaje cognitivo, como el Addenbrooke's Cognitive Examination Revised, ACE-R<sup>33,22</sup>. Recientemente se ha

descrito que pacientes con DFTvc presentan un patrón consistente de deterioro en tests de funciones ejecutivas tales como: control inhibitorio (Hayling test), memoria de trabajo (dígito en orden inverso) y flexibilidad (Fluidez lexical y TrailMaking Test B). El desempeño en el Hayling test, fluidez lexical y serie de dígitos en orden inverso permitió distinguir en 89,5% a los pacientes con DFTvc de aquellos con enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>23</sup>.

### **Pregunta científica.**

¿Cuál es la relación entre La demencia frontotemporal (DFT) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)?

**Objetivo:** revisar en la literatura la relación entre la Demencia frontotemporal (DFT) y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

### **Diseño metodológico**

En fecha 24 de septiembre del 2017 se realizaron búsquedas fundamentales en PubMed con el término de búsqueda “Frontotemporal dementia and Amyotrophic lateral sclerosis”. Posteriormente en *additional filters* se limitó la búsqueda de la siguiente manera:

- En *article types* se seleccionó *review*.
- En *text availability* se seleccionó la opción de *free full text available*.
- En *publication dates* se estableció un tiempo de 5 años para la obtención de artículos actualizados.
- En *journal categories* se limitó la búsqueda a las 120 revistas más relevantes mediante la opción de *coreclinicaljournals*.

### **Resultados de la búsqueda.**

#### **Presentación clínica.**

Estos pacientes también presentan alteraciones en cognición social<sup>24</sup>, evidenciadas en test que evalúan tanto la comprensión de sarcasmo<sup>25</sup> y teoría de la mente (capacidad de inferir el estado mental e intenciones de otros) como la “lectura de la mente en los ojos” (MIE) y “fauxpas” (FP)<sup>26</sup>. Estos trastornos han sido asociadas a atrofia fronto-

temporo-insular<sup>27</sup>. El reconocimiento de emociones, especialmente las negativas (miedo, tristeza, ira y asco), está también alterada<sup>28</sup>. Hasta ahora, el test que ha demostrado ser más específico de disfunción del córtex prefrontal ventromedial es el Mini-SEA, que permitió diferenciar en 82% pacientes con DFTvc de pacientes con EA. Esta batería contiene una versión modificada del Ekman Test para reconocimiento emocional y del FP Recognition Test (teoría de la mente)<sup>29</sup>.

Aunque algunos pacientes con DFTvc tienen alteración de memoria episódica similar a la presentada en EA, el lenguaje y habilidades visuoespaciales están preservadas en etapas iniciales e intermedias de la enfermedad<sup>30</sup>.

### **Criterios diagnósticos**

Hasta ahora los criterios para DFTvc habían sido dictaminados por The Standard ConsensusCriteriaforbvFTD publicado en 1998<sup>11</sup>. Con el objeto de identificar tempranamente la enfermedad y definir más claramente los síntomas conductuales, un estudio multicéntrico con series patológicas estableció nuevos criterios The New International ConsensusGroup'sDiagnostic Criteria<sup>22</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos demencia fronto-temporal conductual (Raskovsky et al., Brain 2011).**

### **Enfermedad neurodegenerativa deterioro progresivo en comportamiento y/o cognición**

#### **DFTvc Posible (3 de A-F presentes)**

- ✚ Desinhibición precoz de comportamiento (1 o más). Desinhibición conductual temprana (2-3 años): conducta social inapropiada, acciones impulsivas o sin cuidado, pérdida de los modos o decoro.
- ✚ Apatía o inercia temprana (2-3 años). Pérdida de interés y motivación, iniciación de la conducta disminuida.
- ✚ Pérdida precoz de la simpatía o la empatía (1 o más) disminuida respuesta a las necesidades y sentimientos de otros disminuido interés social, relaciones con otros o calidez personal
- ✚ Conducta perseverativa, estereotipada, compulsiva o con rituales
  1. Movimientos simples repetitivos
  2. conductas compulsivas complejas
  3. lenguaje estereotipado
- ✚ Cambios en la alimentación e hiperoralidad

1. Cambios en las preferencias alimentarias (particularmente carbohidratos)
  2. Aumento del consumo de alcohol o cigarrillos
- ✚ Perfil neuropsicológico (los tres son necesarios)
1. Déficits en tareas ejecutivas
  2. Menor compromiso en memoria episódica
  3. Menor compromiso de habilidades visuoespaciales

## II. DFT variante conductual (DFTvc) probable

todos los síntomas señalados a continuación deben estar presentes para cumplir los criterios a. criterios para DFTvc posibles

B. Presentar un deterioro significativo en las actividades de la vida diaria evidenciado por reporte de cuidador o por cdr o escalas de las actividades de la vida diaria

c. neuroimagen compatible con dFtvc: c1 o c2 deben estar presentes: c1. atrofia frontal o temporal anterior en rM o scanner cerebral c2. Hipometabolismo + frontal o temporal anterior en Pet o sPect

## III. DFT variante conductual con patología definitiva FTLD

criterios a & B o c deben estar presentes

a. cumple criterios para dFtvc posible o probable

B. evidencia histopatológica de Ftld en biopsia o estudio post-mortem

c. Presencia de una mutación patogénica conocida

## IV. Criterios de exclusión para DFTvc

criterios a & B deben ser respondidos negativamente para hacer el diagnóstico de dFtvc criterios c puede ser positivo para dFtvc pero debe ser negativos para

a. el patrón de trastornos se explica mejor por otra enfermedad no degenerativa del sistema nervioso central o por un trastorno médico

B. los trastornos del comportamiento son explicados mejor por un diagnóstico psiquiátrico

c. Biomarcadores altamente sugerentes de enfermedad de alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa

Varia  
ntes  
con  
comp  
romis  
o de  
lengu  
aje:  
Afasia  
progr  
esiva  
prima  
ria

La afasia progresiva primaria engloba tres entidades distintas: la afasia progresiva no fluente (APNF), la demencia semántica (DS) y la afasia progresiva logopéica (APL)<sup>31</sup>.

APNF y DS son parte del espectro de DFT, mientras que la APL es una forma atípica

de presentación de la EA (por lo cual no nos extenderemos en esta última). Esta sección se refiere a la APNF y DS.

### **Afasia progresiva no fluente (APNF)**

La APNF se caracteriza por una pérdida gradual de habilidades del lenguaje expresivo con habla no fluente, pobremente articulada, agramatismo y frecuentes parafasias (ej. pápiz por lápiz). La repetición de palabras multisilábicas y frases está afectada, pero la repetición y comprensión de palabras aisladas y frases cortas están conservadas. Existen dificultades en la comprensión de oraciones sintácticamente complejas. Los estudios de neuroimagen muestran atrofia de región insular y frontal inferior del hemisferio dominante (usualmente izquierdo). Un subgrupo de pacientes con APNF puede presentar apraxia del habla. Esta asociación podría revelar la presencia de una degeneración corticobasal (DCB) o ELA de inicio bulbar. Algunos aspectos de la cognición social y el reconocimiento de emociones también parecen estar afectados<sup>32,33</sup>.

### **Demencia semántica (DS)**

La DS es definida por una profunda pérdida del conocimiento conceptual o memoria semántica, causando anomia y alteración en la comprensión de palabras, y reconocimiento de caras y objetos. El habla es fluida, carente de contenido, con substituciones de palabras específicas por términos más generales (ej. esa cosa, eso) y gramática conservada. La nominación está alterada, con errores semánticos (ej. animal por caballo). Los pacientes son incapaces de entender palabras inusuales y fallan en tareas semánticas en las cuales se deben asociar palabras de acuerdo a su significado. La repetición de palabras y frases es normal, aunque el paciente desconoce su significado. La patología y neuroimagen demuestran un patrón consistente de atrofia de lóbulos temporales anterior e inferior, típicamente asimétrica,

mayor a izquierda. Cuando la predominancia es derecha los pacientes tienen alteraciones conductuales asociadas a dificultades para reconocer rostros<sup>34,35</sup>.

### **Esclerosis lateral amiotrófica**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más frecuente de presentación (70%) de la enfermedad de motoneurona. Se caracteriza por una pérdida progresiva de motoneuronas inferiores (MNI) en tronco cerebral y médula espinal y pérdida de motoneuronas superiores (MNS) en lámina VI de corteza cerebral. Mientras la afectación de la MNS causa espasticidad, debilidad e hiperreflexia, el compromiso de la MNI produce debilidad, atrofia muscular y fasciculaciones. A nivel bulbar se produce debilidad y atrofia muscular de la lengua con disartria flácida y disfagia. Un 70% se inicia en extremidades, 25% a nivel bulbar y 5% respiratorio<sup>36</sup>.

La incidencia de ELA en la población general ha sido estimada en 1,5-2,5/100.000 personas/año, levemente más frecuente en hombres (3:2)<sup>36</sup>. En los Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente 20.000 personas sufren ELA con alrededor de 5.000 casos nuevos al año. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, siendo 5 a 10% casos familiares (ELAf) asociada a herencia mendeliana. La ELA se presenta generalmente entre la 5ta y 7ma década de vida, siendo los casos de ELAf más precoces (aproximadamente 10 años)<sup>37</sup>.

La sobrevida es de 50% a 2,5 años después del inicio de los síntomas y sólo 20% de los pacientes sobrevive entre 5-10 años<sup>38</sup>.

Otras formas clínicas de EMN son:

- la parálisis bulbar: involucra núcleos bulbares y se manifiesta por disartria y trastornos de la deglución
- la atrofia muscular primaria con afectación exclusiva de la motoneurona inferior
- esclerosis lateral primaria, de menor frecuencia frecuente, afecta sólo motoneurona superior y suele tener una evolución más larga.



ELA tiene a su vez distintos fenotipos. La heterogeneidad de esos fenotipos se basa en la región corporal de inicio, compromiso de MNS o MNI y la velocidad de progresión. La forma piramidal tiene una sobrevida más larga, mientras las formas de presentación respiratoria y bulbar tienen el peor pronóstico<sup>39,40</sup>.

Actualmente, el diagnóstico de ELA se basa en el reconocimiento de claves clínicas, hallazgos neurofisiológicos, y la exclusión de diagnósticos alternativos

### **Alteraciones cognitivas en ELA.**

La prevalencia estimada de deterioro cognitivo (DC) en ELA es muy variable (10-75%)<sup>41</sup> debido a distintos métodos de selección de pacientes, de evaluación y tamaño muestral. El DC se ha correlacionado con pérdida de sustancia gris en regiones frontales, parietales y límbicas en estudios con RM cerebral y se describen anomalías en sustancia blanca frontotemporal en pacientes con ELA sin demencia<sup>42</sup>.

### **Disfunción ejecutiva.**

El 50% de casos puede presentar disfunción prefrontal y 10-15% cumple criterio para DFT<sup>43</sup>. Este déficit ha sido correlacionado con hipometabolismo o disminución del flujo sanguíneo cerebral en lóbulos frontales en estudios con FDG-PET<sup>44</sup> y SPECT (single photon emission computed tomography) respectivamente. El déficit más prominente es la reducción de la fluidez verbal, correlacionada con activación reducida en giros frontal-medio-inferior y giro cingulado anterior en RM funcional (fMRI). También se han reportado trastornos en la atención (paced auditory serial addition test-PASAT); memoria de trabajo (serie de dígitos en orden inverso); planificación (Torre de Hanoi) y flexibilidad cognitiva (Test de clasificación de cartas de Wisconsin-WCST), capacidad de inhibición y toma de decisiones (Iowa Gambling Task- IGT)<sup>45-48</sup>.

### **Memoria.**

Un metanálisis evidenció alteración en la memoria visual inmediata y diferida, y la memoria verbal inmediata<sup>49</sup>. La disfunción prefrontal sería la causa del déficit del

recuerdo diferido. La severidad del trastorno se correlacionaría con hipoperfusión frontotemporal y talámica en SPECT<sup>50</sup>.

### **Procesamiento emocional y cognición social.**

Pacientes con ELA bulbar tienen dificultad para reconocer rostros y estímulos amenazantes a través de rostros (asociado a daño en la amígdala) y tienden a evaluar imágenes afectivas más positivamente que los controles, neutralizando aquellas imágenes extremas y evaluando las neutras como más emocionantes. Un estudio con RM funcional demostró una mayor activación en el giro supramarginal derecho en pacientes con una sensibilidad alterada a claves sociales y emocionales. También se han reportado déficits en la Teoría de la Mente y detección del sarcasmo<sup>51-53</sup>.

### **Lenguaje.**

El hallazgo más frecuente es la disminución de fluidez verbal y anomia que puede evolucionar a mutismo. Existen también ecolalia, perseveraciones y expresiones estereotipadas. Los déficits en fluidez lexical y nominación por confrontación se han correlacionado con activación alterada del área de Broca y regiones temporales, parietales y occipitales. La presencia de afasia progresiva no fluente y/o apraxia del habla es más frecuente en pacientes con ELA bulbar (con disartria espástica o mixta espástica-fláccida)<sup>54</sup>.

### **Cambios conductuales.**

Los cambios conductuales en pacientes con ELA son similares a los descritos en DFT, aunque se encuentran en menor frecuencia. La apatía es prominente en 55% de pacientes y se relaciona con déficits en fluidez verbal, pero no con depresión, discapacidad motora ni respiratoria. También pueden presentar perseveraciones (40% de los casos), glotonería, compulsiones y conductas estereotipadas<sup>55</sup>.

### **Superposición entre DFT y ELA**

Un 15% de casos con DFT desarrollan ELA en el curso de la enfermedad. Esta superposición tiene un patrón consistente de rápida progresión, incluyendo síntomas

conductuales y cognitivos seguidos en un período de 1-2 años (hasta 7 años), de síntomas motores. Los trastornos conductuales son similares a aquellos encontrados en DFTvc. Análisis de series pequeñas sugieren la presencia de síntomas psicóticos, como ideas delirantes y alucinaciones en casos con DFT-ELA. Las ideas delirantes se presentan como psicosis de aparición tardía, que precede los trastornos conductuales<sup>56,57</sup> y remiten espontáneamente en el curso de la enfermedad. La alteración del lenguaje se manifiesta por una afasia progresiva no fluente, a veces mixta, llevando finalmente a mutismo. Estudios<sup>58,59</sup> con neuroimágenes han demostrado atrofia de áreas frontotemporales e hiperintensidad de sustancia blanca temporal medial anterior, similar a los cambios vistos en pacientes con DFT pura. La presencia de afasia y apraxia verbal se ha asociado con atrofia en área de Broca. Usando volumetría (voxel-based morphometry, VBM) se encontró atrofia en corteza motora y prefrontal, giros frontales superior, medio e inferior, giro temporal superior, polos temporales y tálamo izquierdo posterior. El pronóstico en estos casos es peor que en DFT pura, con una supervivencia de 1-3 años, siendo más corta en los casos con presentación bulbar. La causa de muerte suele ser neumonía aspirativa e insuficiencia respiratoria.

El conocimiento genético en ELA y DFT ha crecido exponencialmente en los últimos años y está en constante evolución. La exacta relación entre genes y hallazgos patológicos todavía no está clara. Una historia familiar prominente se observa en alrededor de 5-10% de los pacientes con ELA y en 10-27% de pacientes con DFT<sup>60</sup>. La presencia de un defecto genético en miembros de una misma familia con ELA y DFT apoya la idea de cierta similitud entre ambas enfermedades.

## **CONCLUSIÓN**

En resumen, en los últimos años se ha intentado caracterizar la superposición clínica, patológica y genética entre DFT y ELA, pero esta asociación aún representa un desafío diagnóstico. La DFT puede ser subdiagnosticada o confundida con ELA o patologías psiquiátricas, lo que conlleva un inadecuado manejo terapéutico. Al mismo tiempo, la

gran variabilidad fenotípica de la ELA se traduce en dificultades para realizar un diagnóstico precoz. La etiopatogenia sigue siendo controversial, planteándose que múltiples genes, factores ambientales y otros relacionados con la edad podrían estar involucrados<sup>61</sup>. En Chile<sup>62</sup>, se han reportado series clínicas de pacientes con DFT, pero carecen de estudios que evalúen prospectivamente pacientes con ambas enfermedades, que establezcan las formas de presentación, comparen sistemáticamente las características de ELA y DFT y evalúen el impacto de ambas enfermedades en los pacientes y familiares. Para poder conocer mejor la realidad de estas enfermedades en nuestro medio es necesario un enfoque multidisciplinario en centros especializados.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Shepherd GMG. Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14 (4): 278-91.
2. Mioshi E, Lillo P, Kiernan M, Hodges J. Activities of daily living in motor neuron disease: role of behavioural and motor changes. *J Clin Neurosci* 2012; 19 (4): 552-6.
3. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011.
4. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314 (5796): 130-3.
5. Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, Lee VMY, Trojanowski JQ. TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta Neuropathol* 2007; 114 (1): 63-70.

6. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72 (2): 257-68.
7. DeJesus-Hernández M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72 (2): 245-56.
8. Hu WT, Seelaar H, Josephs KA, Knopman DS, Boeve BF, Sorenson EJ, et al. Survival profiles of patients with frontotemporal dementia and motor neuron disease. *Arch Neurol* 2009; 66 (11): 1359-64.
9. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2012; 58 (11): 1615-21.
10. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2015; 4 (11): 771-80.
11. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration - A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51 (6): 1546-54.
12. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Méndez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 2007; 21 (4): S14-8.
13. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10 (2): 162-72.